

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
21. Mai 2004 (21.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/041239 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/00, 9/70[DE/DE]; Benzenhahn 14, 56170 Bendorf (DE).
WESSLING, Werner [DE/DE]; Beethovenstrasse 4,
56579 Rengsdorf (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011529

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Oktober 2003 (17.10.2003)(74) Anwalt: SCHMIDT, Werner; LTS Lohmann Therapie-
Systeme AG, Patentabteilung, Postfach 15 25, 56605 An-
dernach (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, IL,
IN, JP, KR, MX, NZ, PH, PL, RU, US, ZA.(30) Angaben zur Priorität:
102 51 963.3 8. November 2002 (08.11.2002) DE(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOFFMANN,
Hans-Rainer [DE/DE]; Burghofstrasse 123, 56566
Neuwied (DE). KLEINSORGEN VON, ReinhardZur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: TRANSMUCOSAL PHARMACEUTICAL ADMINISTRATION FORM

(54) Bezeichnung: TRANSMUCOSALE PHARMAZEUTISCHE DARREICHUNGSFORM

(57) Abstract: Planiform transmucosal pharmaceutical administration forms are disclosed, comprising a solid solution of the active ingredient in a phosphatidyl fraction, or a mixture of said phosphatidyl fraction with a copolymer of maleic acid and an alkyl vinyl ether. The administration forms are characterised by a low solubility in the buccal cavity, which gives a rapid and constant active ingredient release over an extended period. The above are particularly suitable for the treatment of the abuse of and dependence on addictive drugs.

(57) Zusammenfassung: Es werden flächenförmige transmucosale pharmazeutische Darreichungsformen offenbart, die aus einer festen Lösung des Wirkstoffs in einer Phosphatidylfraktion oder einer Mischung dieser Phosphatidylfraktion mit einem Copolymer der Maleinsäure mit einem Alkylvinylether bestehen. Die Darreichungsformen zeichnen sich durch eine geringe Löslichkeit innerhalb der Mundhöhle aus, was eine rasche und über einen längeren Zeitraum konstante Wirkstoffabgabe bewirkt. Sie sind besonders zur Behandlung des Missbrauchs und der Abhängigkeit von Suchtmitteln geeignet.

Transmucosale pharmazeutische Darreichungsform

Die Erfindung bezieht sich auf vorzugsweise flächenförmige, in wässriger Umgebung flüssig kristalline Strukturen bzw. Phasen bildende

- 5 Darreichungsformen, insbesondere orale Darreichungsformen, mittels derer eine gesteuerte Resorption von Wirkstoffen in der Mundhöhle, insbesondere in den nicht keratinisierten Bereichen ermöglicht wird, und die eine Matrix auf der Basis von Phospholipiden als Grundsubstanzen aufweisen. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf Darreichungsformen der genannten Art, welche in Form von
- 10 Oblaten („wafer“) gestaltet sind. Ferner schließt die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung solcher Darreichungsformen mit ein.

- Die Erfindung ermöglicht die gesteuerte Abgabe eines großen Spektrums von Wirkstoffen an die Mundschleimhaut, z. B. die Abgabe von Wirkstoffen, die im
- 15 ZNS (zentrales Nervensystem), im kardiovaskulären System, im Muskel- und Skelettsystem und im Respirationssystem des menschlichen Körpers wirksam sind, ferner solche, die als Antiinfektiva, als Antibiotika sowie als Hormone wirksam sind.
- 20 Als bevorzugte Wirkstoffe für die erfindungsgemäße Darreichungsform kommen solche infrage, die geeignet sind für die Behandlung von Suchtmittelmissbrauch (drug abuse) bzw. Suchtmittelabhängigkeit (drug dependence), insbesondere für die Behandlung von Nikotin- und Alkoholabhängigkeit unterschiedlicher Genese. Für diese Indikation sind insbesondere die im folgenden aufgeführten Substanzen
- 25 bzw. Substanzklassen geeignet: 7-Azabicyclo (2.2.1)-heptan und -hepten sowie deren Derivate; Ebibatidin und Derivate; kondensierte Indol-Derivate; Benzyliden und Cinnamyliden-Annabasiene; Mecamylamin, Hypericin, der Cannabinoid Receptor (CB1)-Antagonist SR 141716, Befloxatone, Oxazolidinone-Derivate wie z. B. Pemolin, Bupropion und der Wirkstoff CP-52655, sowie die
- 30 Säureadditionssalze der oben aufgeführten Substanzen.

Die Wirkstoffe, ihre Herstellung sowie ihre pharmakologische Wirkung ist beschrieben in den folgenden US-Patentschriften: US 6,255,490; US 6,177, 451; US 6,117,889; US 5,998,409 und US 5,977,144.

- 5 Pharmazeutische Darreichungsformen, z. B. Buccal- und Sublingualtabletten, die Wirkstoffe im Mundraum freisetzen, welche dann über die Mundschleimhaut resorbiert werden, sind in vielerlei Hinsicht vorteilhaft. Sie erleichtern die orale Verabreichung von Medikamenten an gewisse Patienten, denen die Einnahme anderer oraler Arzneiformen- z.B. aufgrund von Schluckbeschwerden-
10 Schwierigkeiten bereitet. Da die Resorption über die Mundschleimhaut und unter Umgehung der Magen-Darm-Passage erfolgt, ist ein rascher Wirkungseintritt und eine hohe Wirkstoffausnutzung gewährleistet. Als orale Arzneiformen, welche die vorstehend genannten Eigenschaften aufweisen, kommen neben Sublingual- oder Buccaltabletten auch flächenförmige, oblatenartige Darreichungsformen (auch
15 „Wafer“ genannt) in Betracht. Diese zeichnen sich aufgrund ihrer geringen Schichtdicke und raschen Zerfallsfähigkeit oder Auflösbarkeit insbesondere zur raschen Freisetzung von Medikamenten und anderen Wirkstoffen im Mundraum aus. In der Regel sind solche oblatenartigen Arzneiformen aus filmbildenden, wasserlöslichen Polymeren, z. B. bestimmten Cellulosederivaten aufgebaut. Bei
20 Kontakt mit Wasser bzw. Speichel zerfällt die durch die Polymere gebildete Matrix-Struktur des „Wafers“ bzw. löst sich diese Struktur auf und die in ihr befindlichen Wirkstoffe werden freigesetzt. Der Eintritt und der zeitliche Verlauf der Wirkstofffreisetzung hängt in hohem Masse von der Dicke der Arzneiform (des „Wafers“) und von der Art der Matrix-Struktur ab. Die Struktur der Matrix bestimmt
25 die Freisetzung (Profil); die Art des Polymers, bzw. die Art und Zusammensetzung der Polymermischung bestimmt die Haftung an der Schleimhaut. Folglich wird die Dicke solcher Darreichungsformen wesentlich durch die Art und Menge des Wirkstoffes bedingt, den sie enthalten und freisetzen sollen. Mit zunehmender Dicke wird der Zerfall bzw. die Auflösung des „Wafers“ entsprechend verlangsamt.
30 Insbesondere dickere „Wafer“, aber auch solche mit einer relativ geringen Dicke, neigen aufgrund ihrer flächigen, glatten Form und des verzögerten Zerfalls dazu, am Gaumen oder an anderen Schleimhautoberflächen des Mundraums

anzuhafte und festzukleben. Dies ist einerseits durch die sich oberflächlich lösenden Polymerschichten bedingt.

In DE-A-100 32 456 und DE-A-101 07 659 werden „Wafer“ beschrieben, die
5 bewusst eine verringerte Tendenz zum Anhaften oder Festhalten an die Mundschleimhaut aufweisen und eine beschleunigte Freisetzung des Wirkstoffes zum Ziel haben.

Die Verweildauer dieser Darreichungsformen am Applikationsort (z. B.
10 Mundraum), bzw. die Zerfallszeit, liegt vorzugsweise im Bereich von 5 sec bis 1 min, stärker bevorzugt im Bereich von 10 sec bis 1 min, und am meisten bevorzugt im Bereich von 10 sec bis 30 sec. Die Matrix dieser Darreichungsformen enthält als Grundsubstanzen ein wasserlösliches Polymer oder Mischungen solcher Polymere. Dabei werden bevorzugt synthetische oder
15 teilsynthetische Polymere oder Biopolymere natürlichen Ursprungs verwendet, die filmbildend und wasserlöslich sind und/oder die sich z. B. auch zur Schaumbildung eignen.

Als besonders geeignete Träger (Matrix) werden hier Polymere, die vorzugsweise
20 aus der Gruppe ausgewählt sind, welche Cellulosederivate, Polyvinylalkohol, Polyacrylate und Polyvinylpyrrolidon umfasst, beschrieben. Unter den Cellulosederivaten werden Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose und Methylcellulose besonders bevorzugt, sowie andere substituierte Cellulose-
25 Derivate. Ebenfalls bevorzugt werden hier wasserlösliche Polysaccharide, die pflanzlichen, mikrobiellen oder synthetischen Ursprungs sind, insbesondere solche Polysaccharide die keine Cellulosederivate sind, wie z. B. Pullulan, Xanthan, Alginate, Dextrane, Agar-Agar, Pektine und Carrageen. Ferner sind auch Proteine, vorzugsweise Gelatine oder andere gelbildende Proteine sowie Proteinhydrolysate
30 benannt. Zu den in oben aufgeführten Patenten bzw. Offenlegungsschriften geeigneten Trägermaterialien gehören ebenfalls Caseinate, Molke und pflanzliche Proteine, Gelatine sowie (Hühner-) Eiweiß und Mischungen davon.

Aus EP-B-0 450 141 ist ein Trägermaterial zur Verabreichung von Wirkstoffen bekannt, welches eine solche Zusammensetzung hat, dass es sich nach oraler Aufnahme bei Kontakt mit Speichel rasch auflöst. Es handelt sich dabei um einen
5 porösen dehydratisierten sklettartigen Trägerstoff, insbesondere auf der Basis von Proteinen, Polysacchariden und/oder Phospholipiden, wie z. B. Lecithin, wobei aber eine Spezifizierung des genannten Lecithins nicht angegeben wird. Die beschriebenen Gelatine-Polysaccharid-Träger können auch in Form von Oblaten verwendet werden. Die Trägerstoffe werden spätestens bei Kontakt mit
10 Speichel rehydratisiert und erhalten dadurch eine klebrige Oberfläche, welche eine Haftung der Darreichungsform im Mundraum bewirkt.

Die im genannten Stand der Technik beschriebenen „Wafer“-Systeme und deren physikalisch-chemischer Aufbau besitzen den Nachteil, dass
15 1. sie sich schnell auflösen und so ein Wirkstoff-Mucosakontakt über einen längeren Zeitraum zwecks Resorption des Wirkstoffes im Mundbereich nicht bzw. nur zum sehr geringen Anteil gegeben ist,
2. die Matrix, auch wenn diese über einen längeren Kontakt zur Mucosa aufrecht erhält, nur als nicht penetrationsfördernder Gerüstbildner wirkt.
20 Diese Eigenschaften sind nachteilig für die mucosale Verabreichung von Wirkstoffen, welche schnell absorbiert werden müssen, d. h. einen raschen Wirkungseintritt erfordern und gleichzeitig über einen längeren Zeitraum einen konstanten Blutspiegel gewährleisten müssen. Solche Wirkstoffe sind insbesondere die oben genannten zur Behandlung des Missbrauchs von
25 Suchtmitteln und deren Abhängigkeit von diesen geeigneten Substanzen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein flächenförmiges bzw. „Wafer“-artiges Darreichungssystem anzubieten, welches
1. auf der Mundschleimhaut insbesondere im Bereich des Frenulums, des
30 ventralen Zungenbereichs oder im „floor of mouth“, d. h. dem nicht keratinisierten Bereich der Mundhöhle über einen längeren Zeitraum haftet,

2. den Wirkstoff in einer Form zur Verfügung hält, die sowohl eine rasche als auch über einen längeren Zeitraum konstante Resorption im Mundbereich ermöglicht,
3. geschmacksneutral ist bzw. Geschmacksneutralität vermittelt.

5

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, dass der Grundkörper der transmucosalen Darreichungsform aus einer festen Lösung des Wirkstoffes

- a) in einem Phosphatidylcholin, dessen Fettsäurereste zu mindestens 90 % gesättigt sind, oder
- 10 b) in einer Mischung des unter a) genannten Phosphatidylcholins mit einem Copolymer der Maleinsäure mit einem Alkylvinylether besteht.

- Der Grundkörper gemäß a) und b) kann zusätzlich weitere pharmazeutisch
- 15 verträgliche Hilfs- und Zusatzstoffe, z. B. ein Polyvinylpyrrolidon mittlerer Kettenlänge enthalten, welches auch dazu dient, den Geschmack der erfindungsgemäßen Darreichungsform zu verbessern.

- Für die erfindungsgemäße Darreichungsform als geeignet haben sich
- 20 insbesondere die Phosphatidylcholinfraktionen Epikuron 180 bzw. Epikuron 180H erwiesen.

- In reinem Alkohol gelöst lassen sich mit diesen Phosphatidylcholin durch
- Trocknung feste transparente Filme herstellen, in denen der Wirkstoff als feste
- 25 Lösung vorliegt. Diese Filme haften ausreichend lange auf der Mundschleimhaut. Bei Wasserzutritt zu diesen Filmen treten aus der Filmoberfläche myelinartige Strukturen aus, in denen der Wirkstoff weiterhin gelöst ist. Hierbei handelt es sich nicht um vesikuläre Wirkstoff- „gekapselte“ mikroskopische Einheiten, sondern um lamellare Mesophasen, in deren lamellaren Bereichen der Wirkstoff molekular
 - 30 vorliegt. Diese lamellaren Mesophasen sind besonders geeignet, sich an die Mucosa anzulagern.

In Abhängigkeit vom Gehalts an Restlösemittel (Ethanol) oder Zusätzen geringer Mengen an reinen Kohlenwasserstoffen (z. B. Paraffin niedriger Viskosität) bzw. Triglyceriden mit niedriger Hydroxylzahl lässt sich diese Myelinbildung steuern bis hin zu einem spontan emulgierenden Gelsystem ähnlich einer Bohrölemulsion.

Patentansprüche

1. Flächenflächenformige transmucosale pharmazeutische Darreichungsform,
welche sich durch eine geringe Löslichkeit innerhalb der Mundhöhle und eine
5 rasche und über einen längeren Zeitraum konstante Wirkstoffabgabe
auszeichnet, dadurch gekennzeichnet, dass sie besteht aus einer festen
Lösung des Wirkstoffes
 - a) in einer Phosphatidylcholinfraktion, worin die Fettsäurereste zu mindestens 90
% gesättigt sind, oder
 - 10 b) in einer Mischung der unter a) näher bezeichneten Phosphatidylcholinfraktion
mit einem Copolymer der Maleinsäure mit einem Alkylvinylether,
und gegebenenfalls weiteren pharmazeutisch verträglichen Hilfs- und
Zusatzstoffen.
- 15 2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie
mindestens 80 Gew.-% der Phosphatidylcholinfraktion gemäß a) enthält.
3. Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie
Polyvinylpyrrolidon als Zusatzstoff enthält.
- 20 4. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch
gekennzeichnet, dass der Wirkstoff zur Behandlung des Missbrauchs von
Suchtmitteln sowie der Abhängigkeit von diesen geeignet ist.
- 25 5. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch
gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein kondensiertes Indolderivat und/oder
dessen Säureadditionssalz darstellt.
- 30 6. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch
gekennzeichnet, dass der Wirkstoff 7-Azabicyclo(2.2.1)-heptan, 7-
Azabicyclo(2.2.1)-hepten und/oder ein Derivat dieser Verbindung darstellt.

7. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff Ebibatidin und/oder ein Derivat diese Verbindung darstellt.
- 5 8. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ein Benzyliden- und Cinnamyliden-Annabasiene oder ein Derivat dieser Verbindung darstellt.
9. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch
10 gekennzeichnet, dass der Wirkstoff aus der Gruppe der Verbindungen Mecamylamin, Hypericin, CP-52655 und Bupropion und/oder einem ihrer Derivate ausgewählt ist.
10. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch
15 gekennzeichnet, dass der Wirkstoff aus der Gruppe der Oxazolidinone-Derivate und der Befloxatone ausgewählt ist.
11. Darreichungsform nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch
20 gekennzeichnet, dass der Wirkstoff der Cannabinoid Receptor (CB 1) Antagonist SR 141716 ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11529

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/00 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 30288 A (ANESTA CORPORATION, U.S.A.) 3 May 2001 (2001-05-03) claims 1, 9, 12-22, 26-30, 33, 37-43, 49, 50 page 12, line 12 - line 21 page 9, line 16 - line 28 ---	1-11
Y	WO 98 30203 A (JENAPHARM) 16 July 1998 (1998-07-16) claims ---	1-11
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 198610 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1986-064938 XP002270127 & JP 61 015829 A (TOYOKO KK), 23 January 1986 (1986-01-23) abstract ---	1-11
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 February 2004

Date of mailing of the international search report

01/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11529

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02 066016 A (LTS) 29 August 2002 (2002-08-29) cited in the application claims ---	1-11
Y	EP 0 450 141 A (NEOPHORE) 9 October 1991 (1991-10-09) cited in the application claims column 2, line 36 - line 42 ---	1-11
A	US 5 230 898 A (M.HORSTMANN ET AL.) 27 July 1993 (1993-07-27) claims column 3, line 44 -column 4, line 16 ---	1-11
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199602 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1996-017127 XP002270091 & JP 07 291854 A (TANABE SEIYAKU CO), 7 November 1995 (1995-11-07) abstract -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11529

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0130288	A	03-05-2001	US 6264981 B1 AU 1079701 A CA 2388610 A1 EP 1242013 A1 JP 2003512402 T WO 0130288 A1	24-07-2001 08-05-2001 03-05-2001 25-09-2002 02-04-2003 03-05-2001
WO 9830203	A	16-07-1998	DE 19701949 A1 AT 244003 T AU 740912 B2 AU 6607898 A BR 9806747 A CN 1249679 T CZ 9902427 A3 WO 9830203 A2 DE 59808922 D1 DK 1014954 T3 EA 2067 B1 EP 1014954 A2 HU 0000615 A2 JP 2002512600 T NZ 336638 A PL 335446 A1 TR 9901572 T2 US 2003044453 A1 US 6238284 B1 US 2001018073 A1	16-07-1998 15-07-2003 15-11-2001 03-08-1998 14-03-2000 05-04-2000 15-12-1999 16-07-1998 07-08-2003 20-10-2003 24-12-2001 05-07-2000 28-10-2000 23-04-2002 28-09-2001 25-04-2000 22-11-1999 06-03-2003 29-05-2001 30-08-2001
JP 61015829	A	23-01-1986	JP 1848426 C JP 5066366 B	07-06-1994 21-09-1993
WO 02066016	A	29-08-2002	DE 10107659 A1 CA 2438651 A1 WO 02066016 A2 EP 1368004 A2	05-09-2002 29-08-2002 29-08-2002 10-12-2003
EP 450141	A	09-10-1991	US 5039540 A US 5079018 A CA 2023200 A1 CY 1923 A DE 69019817 D1 DE 69019817 T2 DK 450141 T3 EP 0450141 A1 HK 118096 A JP 3086837 A JP 3303884 B2 NO 903542 A NO 965460 A	13-08-1991 07-01-1992 15-02-1991 07-03-1997 06-07-1995 05-10-1995 24-07-1995 09-10-1991 12-07-1996 11-04-1991 22-07-2002 15-02-1991 15-02-1991
US 5230898	A	27-07-1993	DE 3910543 A1 AT 88911 T AU 627283 B2 AU 5131490 A CA 2013050 A1 CS 9001483 A2 DD 293266 A5 DE 59001338 D1	11-10-1990 15-05-1993 20-08-1992 04-10-1990 01-10-1990 15-10-1991 29-08-1991 09-06-1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/11529

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5230898	A	DK 391172 T3	27-09-1993
		EP 0391172 A1	10-10-1990
		ES 2055201 T3	16-08-1994
		FI 103478 B1	15-07-1999
		HR 930590 A1	30-04-1995
		HU 54062 A2	28-01-1991
		IE 65520 B1	01-11-1995
		IL 93956 A	31-12-1995
		JP 2552191 B2	06-11-1996
		JP 3027311 A	05-02-1991
		KR 9607517 B1	05-06-1996
		NO 901458 A ,B,	02-10-1990
		NZ 233152 A	23-12-1991
		PL 163297 B1	31-03-1994
		PT 93621 A ,B	08-01-1991
		SI 9010635 A ,B	30-06-1998
		SK 280782 B6	11-07-2000
		US 5702721 A	30-12-1997
		YU 63590 A1	31-10-1991
		ZA 9002465 A	30-01-1991
JP 7291854	A	07-11-1995	NONE

INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

International Aktenzeichen

PCT/EP 03/11529

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/00 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Rechercherte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 01 30288 A (ANESTA CORPORATION, U.S.A.) 3. Mai 2001 (2001-05-03) Ansprüche 1,9,12-22,26-30,33,37-43,49,50 Seite 12, Zeile 12 - Zeile 21 Seite 9, Zeile 16 - Zeile 28	1-11
Y	WO 98 30203 A (JENAPHARM) 16. Juli 1998 (1998-07-16) Ansprüche	1-11
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 198610 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1986-064938 XP002270127 & JP 61 015829 A (TOYOCO KK), 23. Januar 1986 (1986-01-23) Zusammenfassung	1-11
	-/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. Februar 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

01/03/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

International Aktenzeichen

PCT/EP 03/11529

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 02 066016 A (LTS) 29. August 2002 (2002-08-29) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche ---	1-11
Y	EP 0 450 141 A (NEOPHORE) 9. Oktober 1991 (1991-10-09) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Spalte 2, Zeile 36 - Zeile 42 ---	1-11
A	US 5 230 898 A (M.HORSTMANN ET AL.) 27. Juli 1993 (1993-07-27) Ansprüche Spalte 3, Zeile 44 - Spalte 4, Zeile 16 ---	1-11
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199602 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1996-017127 XP002270091 & JP 07 291854 A (TANABE SEIYAKU CO), 7. November 1995 (1995-11-07) Zusammenfassung -----	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 03/11529

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0130288	A	03-05-2001	US 6264981 B1 24-07-2001
		AU 1079701 A 08-05-2001	
		CA 2388610 A1 03-05-2001	
		EP 1242013 A1 25-09-2002	
		JP 2003512402 T 02-04-2003	
		WO 0130288 A1 03-05-2001	
WO 9830203	A	16-07-1998	DE 19701949 A1 16-07-1998
		AT 244003 T 15-07-2003	
		AU 740912 B2 15-11-2001	
		AU 6607898 A 03-08-1998	
		BR 9806747 A 14-03-2000	
		CN 1249679 T 05-04-2000	
		CZ 9902427 A3 15-12-1999	
		WO 9830203 A2 16-07-1998	
		DE 59808922 D1 07-08-2003	
		DK 1014954 T3 20-10-2003	
		EA 2067 B1 24-12-2001	
		EP 1014954 A2 05-07-2000	
		HU 0000615 A2 28-10-2000	
		JP 2002512600 T 23-04-2002	
		NZ 336638 A 28-09-2001	
		PL 335446 A1 25-04-2000	
		TR 9901572 T2 22-11-1999	
		US 2003044453 A1 06-03-2003	
		US 6238284 B1 29-05-2001	
		US 2001018073 A1 30-08-2001	
JP 61015829	A	23-01-1986	JP 1848426 C 07-06-1994
		JP 5066366 B 21-09-1993	
WO 02066016	A	29-08-2002	DE 10107659 A1 05-09-2002
		CA 2438651 A1 29-08-2002	
		WO 02066016 A2 29-08-2002	
		EP 1368004 A2 10-12-2003	
EP 450141	A	09-10-1991	US 5039540 A 13-08-1991
		US 5079018 A 07-01-1992	
		CA 2023200 A1 15-02-1991	
		CY 1923 A 07-03-1997	
		DE 69019817 D1 06-07-1995	
		DE 69019817 T2 05-10-1995	
		DK 450141 T3 24-07-1995	
		EP 0450141 A1 09-10-1991	
		HK 118096 A 12-07-1996	
		JP 3086837 A 11-04-1991	
		JP 3303884 B2 22-07-2002	
		NO 903542 A 15-02-1991	
		NO 965460 A 15-02-1991	
US 5230898	A	27-07-1993	DE 3910543 A1 11-10-1990
		AT 88911 T 15-05-1993	
		AU 627283 B2 20-08-1992	
		AU 5131490 A 04-10-1990	
		CA 2013050 A1 01-10-1990	
		CS 9001483 A2 15-10-1991	
		DD 293266 A5 29-08-1991	
		DE 59001338 D1 09-06-1993	

INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Patentsymbol

PCT/EP 03/11529

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5230898	A	DK 391172 T3	27-09-1993
		EP 0391172 A1	10-10-1990
		ES 2055201 T3	16-08-1994
		FI 103478 B1	15-07-1999
		HR 930590 A1	30-04-1995
		HU 54062 A2	28-01-1991
		IE 65520 B1	01-11-1995
		IL 93956 A	31-12-1995
		JP 2552191 B2	06-11-1996
		JP 3027311 A	05-02-1991
		KR 9607517 B1	05-06-1996
		NO 901458 A ,B,	02-10-1990
		NZ 233152 A	23-12-1991
		PL 163297 B1	31-03-1994
		PT 93621 A ,B	08-01-1991
		SI 9010635 A ,B	30-06-1998
		SK 280782 B6	11-07-2000
		US 5702721 A	30-12-1997
		YU 63590 A1	31-10-1991
		ZA 9002465 A	30-01-1991
JP 7291854	A	07-11-1995	KEINE

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization

International Bureau



(43) International publication date

21 May 2004 (21.05.2004)

PCT

(10) International publication number

WO 2004/041239 A1

- (51) International patent classification⁷: A61K 9/00, 9/70 Benzenhahn 14, 56170 Bendorf (DE). WESSLING, Werner [DE/DE]: Beethovenstrasse 4, 56579 Rengsdorf (DE)
- (21) International application number: PCT/EP2003/011529
- (22) International filing date: 17 October 2003 (17.10.2003) (74) Attorney: SCHMIDT, Werner; LTS Lohmann Therapie Systeme AG, Patentabteilung, Postfach 15 25, 56605 Andernach (DE).
- (25) Language of filing: German
- (26) Language of publication: German (81) Designated states (national): AU, BR, CA, CN, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PH, PL, RU, US, ZA.
- (30) Data relating to the priority: 102 51 963.3 8 November 2002 (08.11.2002) DE (84) Designated states (regional): European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).
- (71) Applicant (for all designated States except US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE/DE]; Lohmannstrasse 2, 56626 Andernach (DE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (US only): HOFFMANN, Hans-Rainer [DE/DE]; Burghofstrasse 123, 56566 Neuwied (DE). KLEINSORGEN VON, Reinhard [DE/DE];

Published:

- With International Search Report.

For an explanation of the two-letter codes and the other abbreviations, reference is made to the explanations ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") at the beginning of each regular edition of the PCT Gazette

As printed

(54) Title: TRANSMUCOSAL PHARMACEUTICAL ADMINISTRATION FORM

(54) Bezeichnung: TRANSMUCOSALE PHARMAZEUTISCHE DARREICHUNGSFORM

(57) Abstract: Planiform transmucosal pharmaceutical administration forms are disclosed, comprising a solid solution of the active ingredient in a phosphatidyl fraction, or a mixture of said phosphatidyl fraction with a copolymer of maleic acid and an alkyl vinyl ether. The administration forms are characterised by a low solubility in the buccal cavity, which gives a rapid and constant active ingredient release over an extended period. The above are particularly suitable for the treatment of the abuse of and dependence on addictive drugs.

(57) Zusammenfassung: Es werden flächenförmige transmucosale pharmazeutische Darreichungsformen offenbart, die aus einer festen Lösung des Wirkstoffs in einer Phosphatidylfraktion oder einer Mischung dieser Phosphatidylfraktion mit einem Copolymer der Maleinsäure mit einem Alkylvinylether bestehen. Die Darreichungsformen zeichnen sich durch eine geringe Löslichkeit innerhalb der Mundhöhle aus, was eine rasche und über einen längeren Zeitraum konstante Wirkstoffabgabe bewirkt. Sie sind besonders zur Behandlung des Missbrauchs und der Abhängigkeit von Suchtmitteln geeignet.

WO 2004/041239 A1

Transmucosal pharmaceutical administration form

The invention relates to administration forms which are preferably planiform and which form liquid-crystalline structures or phases in an aqueous environment, in particular to oral administration forms which can be used to permit controlled absorption of active compounds in the oral cavity, in particular in the unkeratinized regions, and which possess a matrix which is based on phospholipids as basic substances. In particular, the invention relates to administration forms of said type which are configured in the form of wafers. The invention also encompasses a process for producing these administration forms.

The invention enables a wide spectrum of active compounds, e.g. active compounds which act in the CNS (central nervous system), in the cardiovascular system, in the muscle and skeletal system and in the respiratory system of the human body, and also active compounds which act as antiinfective agents, as antibiotics and as hormones, to be delivered in a controlled manner to the oral mucosa.

Preferred active compounds which come into consideration for the administration form according to the invention are those which are suitable for treating drug abuse or drug dependence, in particular for treating nicotine dependence and alcohol dependence of differing genesis.

The following substances or substance classes are particularly suitable for this indication: 7-azabicyclo-(2.2.1)heptane and -heptene and their derivatives; ebibatidine and derivatives; fused indole derivatives; benzylidene and cinnamylidene-annabasiene; mecamlamine, hypericin, the cannabinoid receptor (CB1) antagonist SR 141716, befloxatone, oxazolidinone derivatives such as pemoline, bupropion and the active compound

CP-52655, and also the acid addition salts of the abovementioned substances.

5 The active compounds, their preparation and their pharmacological effects are described in the following US patent specifications: US 6,255,490; US 6,177,451; US 6,117,889; US 5,998,409 and US 5,977,144.

10 Pharmaceutical administration forms, e.g. buccal and sublingual tablets, which release active compounds in the oral cavity, with the active compounds then being absorbed through the oral mucosa, are advantageous in a variety of ways. They facilitate the oral administration of medicaments to certain patients who experience
15 difficulty in ingesting other oral medicinal forms, e.g. because of problems with swallowing. Since the absorption takes place through the oral mucosa, and with the gastrointestinal tract being circumvented, rapid onset of effect and high active compound
20 utilization are ensured. In addition to sublingual or buccal tablets, planiform, wafer-like administration forms (also termed wafers) are also suitable for use as oral medicinal forms which exhibit the abovementioned properties. Because of their low layer thickness and
25 their ability to disintegrate, or be dissolved, rapidly, these wafers are particularly suitable for rapidly releasing medicaments and other active compounds in the oral cavity. As a rule, such wafer-like medicinal forms are constructed from film-forming,
30 water-soluble polymers, e.g. particular cellulose derivatives. On contact with water or saliva, the wafer matrix structure, which is formed by the polymers, decomposes, or the structure is dissolved, and the active compounds which are present in it are released.
35 The onset, and the chronological course, of the active compound release depend to a large extent on the thickness of the medicinal form (of the wafer) and on the nature of the matrix structure. The structure of

the matrix determines the release (profile); the nature of the polymer, or the nature and composition of the polymer mixture, determines the adherence to the mucosa. Consequently, the thickness of such administration forms is essentially determined by the nature and quantity of the active compound which they contain and are to release. As the thickness increases, the decomposition or dissolution of the wafer is correspondingly retarded. In particular, the relatively thick wafers, but also those having a relatively low thickness, tend, because of their flat, smooth form and the delayed disintegration, to adhere, and stick, to the pallet or to other mucosal surfaces in the oral cavity. This is determined, on the one hand, by the polymer layers which dissolve superficially.

DE-A-100 32 456 and DE-A-101 07 659 describe wafers which have been deliberately configured to exhibit a reduced tendency to adhere or stick to the oral mucosa and to have, as their aim, an accelerated release of the active compound.

The dwell time of these administration forms at the site of administration (e.g. the oral cavity), or the disintegration time, is preferably in the range from 5 sec to 1 min, more preferably in the range from 10 sec to 1 min and most preferably in the range from 10 sec to 30 sec. The matrix of these administration forms contains, as basic substances, a water-soluble polymer or mixtures of such polymers. In this connection, preference is given to using synthetic or partially synthetic polymers, or biopolymers of natural origin, which are film-forming and water-soluble and/or which are also suitable, for example, for forming foams.

These documents describe polymers which are preferably selected from the group which comprises cellulose

derivatives, polyvinyl alcohol, polyacrylates and polyvinylpyrrolidone as being particularly suitable carrier substances (matrix). The cellulose derivatives which are particularly preferred are hydroxypropylmethyl
5 cellulose, carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxymethyl cellulose and methyl cellulose, as well as other substituted cellulose derivatives. Preference is likewise given, in these documents, to water-soluble polysaccharides which are of vegetable,
10 microbial or synthetic origin, in particular polysaccharides which are not cellulose derivatives, for example pullulan, xanthan, alginates, dextrans, agar-agar, pectins and carrageen. Furthermore, proteins, preferably gelatin or other gel-forming proteins, and
15 also protein hydrolysates, are also mentioned. The carrier materials which are suitable in the above-mentioned patents or laid-open specifications likewise include caseinates, whey and vegetable proteins, gelatin and (chicken) egg white, and mixtures thereof.

20 EP-B-0 450 141 discloses a carrier material for administering active compounds, which material is of such a composition that it dissolves rapidly on contact with saliva after having been taken orally. This material is
25 a porous, dehydrated skeleton-like carrier substance which is in particular based on proteins, polysaccharides and/or phospholipids, such as lecithin, without, however, said lecithin being specified. The gelatin-polysaccharide carriers which are described can
30 also be used in the form of wafers. The carrier substances are at the latest rehydrated on contact with saliva and are thereby given a tacky surface which results in the administration form adhering in the oral cavity.

35 The wafer systems which are described in said prior art, and their physicochemical construction, suffer from the disadvantage that

1. they dissolve rapidly, which means that any longer-term contact of the active compound with the mucosa, for the purpose of enabling the active compound to be absorbed in the oral region, either
5 does not occur or only occurs to a very limited extent,
 2. even if it maintains contact with the mucosa for a relatively long period, the matrix only acts as scaffolding which does not promote penetration.
- 10 These properties are disadvantageous for the mucosal administration of active compounds which have to be absorbed rapidly, i.e. which require a rapid onset of effect and which at the same time have to ensure a constant blood level over a relatively long period.
- 15 These active compounds are, in particular, the above-mentioned substances which are suitable for treating the abuse of addiction-inducing drugs and their dependence on these drugs.
- 20 The object of the present invention is therefore to provide a planiform or wafer-like administration system which
1. adheres, for a relatively long period, to the oral mucosa, in particular in the area of the frenulum,
25 of the ventral tongue region or in the floor of the mouth, i.e. the unkeratinized region of the oral cavity,
 2. holds the active compound available in a form which permits absorption, in the oral region, which is
30 both rapid and constant over a relatively long period,
 3. is tasteless or conveys the sensation of tastelessness.
- 35 According to the invention, this object is achieved by the parent substance of the transmucosal administration form being composed of a solid solution of the active compound

- a) in a phosphatidylcholine whose fatty acid residues are at least 90% saturated, or
b) in a mixture of the phosphatidylcholine mentioned under a) and a copolymer composed of maleic acid and an alkyl vinyl ether.

The parent substance in accordance with a) and b) can additionally contain further pharmaceutically tolerated adjuvants and additives, for example a polyvinylpyrrolidone of medium chain length, with the polyvinylpyrrolidone also serving to improve the taste of the administration form according to the invention.

The phosphatidylcholine fractions Epikuron 180 and/or Epikuron 180H have, in particular, proved suitable for the administration form according to the invention.

When they are dissolved in pure alcohol, it is possible to use these phosphatidylcholines to prepare, by drying, solid transparent films in which the active compound is present as a solid solution. These films adhere to the oral mucosa for a sufficiently long period. When water gains access to these films, myelin-like structures, in which the active compound is still dissolved, issue from the film surface. These structures are not vesicular active compound-"encapsulated" microscopic units but, rather, lamellar mesophases in whose lamellar regions the active compound is present in molecular form. These lamellar mesophases are particularly suitable for becoming attached to the mucosa.

This myelin formation can be controlled, right through to a spontaneously emulsifying gel system similar to a bore oil emulsion, depending on the content of residual solvent (ethanol) or additions of small quantities of pure hydrocarbons (e.g. low-viscosity paraffin) or triglycerides of low hydroxyl number.

Patent claims

1. A planiplaniform transmucosal pharmaceutical administration form which is distinguished by low solubility within the oral cavity and release of active compound which is rapid and constant over a relatively long period, characterized in that it is composed of a solid solution of the active compound
 - a) in a phosphatidylcholine fraction in which the fatty acid residues are at least 90% saturated, or
 - b) in a mixture of the phosphatidylcholine fraction specified under a) and a copolymer composed of maleic acid and an alkyl vinyl ether,and, where appropriate, further pharmaceutically tolerated adjuvants and additives.
2. The administration form as claimed in claim 1, characterized in that it comprises at least 80% by weight of the phosphatidylcholine fraction in accordance with a).
3. The administration form as claimed in claim 1 or 2, characterized in that it comprises polyvinylpyrrolidone as additive.
4. The administration form as claimed in one of claims 1 to 3, characterized in that the active compound is suitable for treating the abuse of addiction-inducing drugs and dependence on these drugs.
5. The administration form as claimed in one or more of claims 1 to 4, characterized in that the active compound is a fused indole derivative and/or its acid addition salt.
6. The administration form as claimed in one or more of claims 1 to 4, characterized in that the active

compound is 7-azabicyclo(2.2.1)heptane, 7-azabicyclo-(2.2.1)heptene and/or a derivative of this compound.

7. The administration form as claimed in one or more
5 of claims 1 to 4, characterized in that the active compound is ebibatidine and/or a derivative of this compound.
8. The administration form as claimed in one or more
10 of claims 1 to 4, characterized in that the active compound is a benzylidene- and cinnamylidene-annabasiene or a derivative of this compound.
9. The administration form as claimed in one or more
15 of claims 1 to 4, characterized in that the active compound is selected from the compound group mecamlamine, hypericin, CP-52655 and bupropion and/or one of their derivatives.
- 20 10. The administration form as claimed in one or more of claims 1 to 4, characterized in that the active compound is selected from the group of oxazolidinone derivatives and befloxatones.
- 25 11. The administration form as claimed in one or more of claims 1 to 4, characterized in that the active compound is the cannabinoid receptor (CB 1) antagonist SR 141716.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 03/11529

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/00 A61K9/70

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	WO 01 30288 A (ANESTA CORPORATION, U.S.A.) 3. Mai 2001 (2001-05-03) Ansprüche 1,9,12-22,26-30,33,37-43,49,50 Seite 12, Zeile 12 - Zeile 21 Seite 9, Zeile 16 - Zeile 28	1-11
Y	WO 98 30203 A (JENAPHARM) 16. Juli 1998 (1998-07-16) Ansprüche	1-11
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 198610 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1986-064938 XP002270127 & JP 61 015829 A (TOYOKO KK), 23. Januar 1986 (1986-01-23) Zusammenfassung	1-11
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

13. Februar 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

01/03/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 02 066016 A (LTS) 29. August 2002 (2002-08-29) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche -----	1-11
Y	EP 0 450 141 A (NEOPHORE) 9. Oktober 1991 (1991-10-09) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Spalte 2, Zeile 36 - Zeile 42 -----	1-11
A	US 5 230 898 A (M.HORSTMANN ET AL.) 27. Juli 1993 (1993-07-27) Ansprüche Spalte 3, Zeile 44 -Spalte 4, Zeile 16 -----	1-11
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 199602 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1996-017127 XP002270091 & JP 07 291854 A (TANABE SEIYAKU CO), 7. November 1995 (1995-11-07) Zusammenfassung -----	1-11

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung und zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Kennzeichen

PCT/EP 03/11529

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0130288	A	03-05-2001	US 6264981 B1 AU 1079701 A CA 2388610 A1 EP 1242013 A1 JP 2003512402 T WO 0130288 A1	24-07-2001 08-05-2001 03-05-2001 25-09-2002 02-04-2003 03-05-2001
WO 9830203	A	16-07-1998	DE 19701949 A1 AT 244003 T AU 740912 B2 AU 6607898 A BR 9806747 A CN 1249679 T CZ 9902427 A3 WO 9830203 A2 DE 59808922 D1 DK 1014954 T3 EA 2067 B1 EP 1014954 A2 HU 0000615 A2 JP 2002512600 T NZ 336638 A PL 335446 A1 TR 9901572 T2 US 2003044453 A1 US 6238284 B1 US 2001018073 A1	16-07-1998 15-07-2003 15-11-2001 03-08-1998 14-03-2000 05-04-2000 15-12-1999 16-07-1998 07-08-2003 20-10-2003 24-12-2001 05-07-2000 28-10-2000 23-04-2002 28-09-2001 25-04-2000 22-11-1999 06-03-2003 29-05-2001 30-08-2001
JP 61015829	A	23-01-1986	JP 1848426 C JP 5066366 B	07-06-1994 21-09-1993
WO 02066016	A	29-08-2002	DE 10107659 A1 CA 2438651 A1 WO 02066016 A2 EP 1368004 A2	05-09-2002 29-08-2002 29-08-2002 10-12-2003
EP 450141	A	09-10-1991	US 5039540 A US 5079018 A CA 2023200 A1 CY 1923 A DE 69019817 D1 DE 69019817 T2 DK 450141 T3 EP 0450141 A1 HK 118096 A JP 3086837 A JP 3303884 B2 NO 903542 A NO 965460 A	13-08-1991 07-01-1992 15-02-1991 07-03-1997 06-07-1995 05-10-1995 24-07-1995 09-10-1991 12-07-1996 11-04-1991 22-07-2002 15-02-1991 15-02-1991
US 5230898	A	27-07-1993	DE 3910543 A1 AT 88911 T AU 627283 B2 AU 5131490 A CA 2013050 A1 CS 9001483 A2 DD 293266 A5 DE 59001338 D1	11-10-1990 15-05-1993 20-08-1992 04-10-1990 01-10-1990 15-10-1991 29-08-1991 09-06-1993

INTERNATIONALES RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Kennzeichen

PCT/EP 03/11529

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5230898 A		DK 391172 T3	27-09-1993
		EP 0391172 A1	10-10-1990
		ES 2055201 T3	16-08-1994
		FI 103478 B1	15-07-1999
		HR 930590 A1	30-04-1995
		HU 54062 A2	28-01-1991
		IE 65520 B1	01-11-1995
		IL 93956 A	31-12-1995
		JP 2552191 B2	06-11-1996
		JP 3027311 A	05-02-1991
		KR 9607517 B1	05-06-1996
		NO 901458 A ,B,	02-10-1990
		NZ 233152 A	23-12-1991
		PL 163297 B1	31-03-1994
		PT 93621 A ,B	08-01-1991
		SI 9010635 A ,B	30-06-1998
		SK 280782 B6	11-07-2000
		US 5702721 A	30-12-1997
		YU 63590 A1	31-10-1991
		ZA 9002465 A	30-01-1991
JP 7291854 A	07-11-1995	KEINE	